Zur Frage der adrenocorticotropen Wirkung von OI 63, einem Peptid, das die Aminosäuren Nr. 4–10 des ACTH-Moleküls repräsentiert

Petra Köhler

1972

Aus dem Kreiskrankenhaus Starnberg
Direktor: Prof. Dr. K. Stuhlfauth

Zur Frage der adrenocorticotropen Wirkung von OI 63, einem Peptid, das die Aminosäuren Nr. 4 - 10 des ACTH-Moleküls repräsentiert

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Petra Köhler
aus
Würzburg

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Stuhlfauth
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	12. 12. 1972

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhalt

Einleitung

Wissenschaftliche Grundlagen

Material und Methodik

1.Versuchspersonen

2.Bestimmungsmethodik

Versuchsanordnung

Ergebnisse

Diskussion

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

EINLEITUNG

Die mit dem Fortschritt der Naturwissenschaft einhergehende Verlängerung des menschlichen Lebens läßt den Wunsch aufkommen, bei größtmöglicher Leistungsfähigkeit alt zu werden. Dazu gehört ohne Zweifel das "zuverlässige Gedächtnis". Die gegenwärtig empfohlenen Geriatrika erwecken zwar diese Hoffnung, aber sie erfüllen sie nicht signifikant. So liegt es nahe, körpereigene Stoffe daraufhin zu untersuchen. Damit rückt der Stimulator endokriner Drüsen, die Hypophyse, in den Mittelpunkt der Spekulation, die mit ihren innersekretorischen Wirkstoffen einen wesentlichen Einfluß auf die gesamtgeistige Persönlichkeit ausübt. Zu denken wäre neben involutionsbedingtem Leistungsknick bei maskuliner und femininer Senilität auch an Zustand nach therapeutischer Hypophysektomie, Panhypopituaritismus und thyreogene Idiotie.

Somit gewinnt der Versuch an Bedeutung, dem menschlichen Organismus spezifische Hormone des Hypophysenvorderlappens zuzuführen, selbstverständlich nur in einer Form, die endokrin indifferent ist. Im gegenteiligen Fall hätte man bei einer Langzeittherapie mit dem hier interessierenden ACTH untragbare Nebenwirkungen zu erwarten wie: Resistenzminderung, Eosinopenie, Störungen im Mineralhaushalt und Kohlehydratstoffwechsel, sowie Erhöhung des Plasmacortisolspiegels im Blut und der 17-Keto- und 17-OH-Steroide im 24-Stunden-Urin.

WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN

In den 40er Jahren gelang es dem amerikanischen Endokrinologen H.M. Evans sowie dem chinesischen Biochemiker C.H. Li, das menschliche adrenocorticotrope Hormon (ACTH) gereinigt darzustellen (5).

Dies führte im Jahre 1955 zur vollständigen Aufklärung der Struktur (2).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Try	Gly	Lys	Pro	Val	Gly	Lys

16
Lys
17
Arg
18
Arg

39	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19
Phe	Glu	Leu	Pro	Phe	Ala	Glu	Ala	Ser	Glut-NH_2	Asp	Glu	Gly	Ala	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Val	Pro

Abb. 1: Die Struktur von ACTH (aus DAUGHADAY, N.H.: The Adenohypophysis. In: Textbook of Endocrinology, hsg. von RH. Williams; Saunders, Philadelphia, London 1968)

Im Jahre 1960 konnte Hofman (4) und später Schwyzer (7) zeigen, daß zur Erzielung einer adrenocorticotropen Wirkung

nicht sämtliche 39 Aminosäuren des ACTH-Moleküls notwendig sind. In Versuchen mit Peptiden des ACTH-Moleküls 1-24, 1-23 und auch 1-20 konnten Danowski und Mitarbeiter zeigen, daß diese Peptide, die nur etwa halb so groß sind wie das vollständige ACTH-Molekül, eine mindestens äquipotente adrenocorticotrope Wirkung ergeben, wie das vollständige ACTH-Molekül, wenn man die Substanzen auf molarer Basis vergleicht (1).

Die melanocytenstimulierende (MSH) Wirkung des ACTH, die im Morbus Addison oder schon in den Halones bei Krankheit und in Stress-Situationen zum Ausdruck kommt, ist allen Peptiden gemeinsam, die die Aminosäuren Nr. 4-10 des ACTH-Moleküls enthalten (8,6).

Eine weitere hier bedeutsame ACTH-Wirkung läßt sich bei Ratten nachweisen, bei denen nach Verabreichung von ACTH oder den Peptiden Nr. 4-10 des ACTH-Moleküls ein verzögertes Vergessen zu beobachten ist (3,9,10,11). Während und nach der gesamten Versuchsreihe mit den Peptiden Nr. 4-10 des ACTH-Moleküls war bei den Versuchstieren eine geringe Gewichtsabnahme der Hypophyse, an der Nebenniere jedoch weder Atrophie noch Hypertrophie festzustellen. Der Ascorbinsäuregehalt der Nebennierenrinde blieb konstant. Adrenocorticotrope als auch anti-adrenocorticotrope Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden.

Versuche mit Aminosäure Nr. 5-10 zeigten sich erheblich weniger effektiv in Bezug auf eine Verzögerung des Vergessens angelernter, bedingter Reaktionen.

In der vorliegenden Untersuchung sollte die für eine künftige Therapie unerläßliche Frage geklärt werden, ob OI 63, ein Peptid der Aminosäure Nr. 4-10 des ACTH-Moleküls, beim Menschen eine adrenocorticotrope Wirkung besitzt oder eine ähnliche Wirkungsdissoziation nachweisbar ist.

MATERIAL UND METHODIK

1. Versuchspersonen

Alle 4 Versuchspersonen zeigten vor, während und nach der Versuchsreihe keinerlei Krankheitssymptome.

1. Versuchsperson	21 Jahre	feminin
2. Versuchsperson	27 Jahre	feminin
3. Versuchsperson	19 Jahre	maskulin
4. Versuchsperson	23 Jahre	maskulin

Diese Personen zeigten vor Beginn der Untersuchung folgende Ausgangswerte:

Blutdruck
(Methode nach Riva-Rocci)

	1. VP	2.VP	3.VP	4.VP
7 Uhr	120/80	110/80	120/80	120/80
11 Uhr	120/80	125/80	110/70	125/80
17 Uhr	125/80	110/80	115/75	120/80

Pulsfrequenz / Min.

	1.VP	2.VP	3.VP	4.VP
7Uhr	88	84	80	64
11 Uhr	88	88	108	80
17 Uhr	88	80	96	72

Temperatur

7 Uhr	35,3	36,6	36,8	35,6
11 Uhr	36,8	36,5	37,1	36,2
17 Uhr	35,9	36,5	35,6	36,1

Blutsenkungsgeschwindigkeit

	6/22	3/12	5/10	2/5

Rotes Blutbild

Hb (g%)	14,5	16,9	15,8	17,4
Erythr.(Mio/mm^3)	4,35	4,75	4,81	4,50
Hb_E	32	36	33	38
Hk (%)	40	45	45	42

Weißes Blutbild

	1.VP	2.VP	3.VP	4.VP	
Leukozyten (pro mm^3)	6,800	9,800	6,000	6,300	
Stabkernige	4%	1%	0%	3%	
Neutrophile	39%	40%	51%	31%	
Eosinophile	3%	2%	11%	4%	
Basophile	1%	0%	0%	0%	
Monozyten	2%	5%	5%	11%	
Lymphozyten	51%	52%	33%	51%	
Thrombozyten	224 000	238 000	253 000	171000	

Blutzucker (mg%)

nüchtern	94	70	100	89	
11 Uhr	70	62	82	69	

Elektrophorese
(Elphor-Diagramm)

Albumin	66.5	60	61	64	rel.%
α_1-Globulin	5	6	4	4	rel.%
α_2-Globulin	9	11	10	7	rel.%
β-Globulin	11	10	11	11	rel.%
γ-Globulin	8,5	13	14	14	rel.%
Gesamteiweiß	7,2	8,2	8,5	7,1	g%/100ml

Enzyme im Serum

	1.VP	2.VP	3.VP	4.VP
SGOT (mU/l)	10	12	10	12
SGPT	10	10	10	16
LDH	166	180	228	150
alk. Phosphatase	14	20	74	28
saure Phosphatase	7,6	6,5	14,5	13,5
Bilirubin (mg%)	0,42	0,65	0,49	1,08
Cholesterin (mg%)	192	208	179	154

Harnpflichtige Substanzen i. S.

Rest-N (mg%)	10	15	15	12,5
Harnsäure (mg%)	5,3	4,7	5,9	5,5

Elektrolyte i.S.

Na (mval/l)	142	140	140	139
K	4,3	4,7	4,25	3,7
Ca (mg/%)	9,9	10,0	9,2	9,1
Cl^-	106	106	105	104
P	3,2	3,7	3,4	3,6
Fe (10^{-6}g/ml)	90	53	59	97

Amylasen

	1.VP	2.VP	3.VP	4.VP
im Serum (mU/l)	3030	2360	3420	2190
im Harn	1230	1793	615	7123

Plasmacortisol-Gehalt im Serum

	49	39	30	34

17-Keto- und 17-OH-Steroidgehalt i.U.

17-KS mg/l	9,0	8,0	15,3	9,6
17-OH-S mg/l	2,9	3,4	7,7	2,3
mg 17-OH-Steroide/ g-Kreatinin	1,5	1,7	4,8	1,0

2. Bestimmungsmethodik

Bestimmung des Plasmacortisols nach P.C. Scriba, A.C. Gerb, F. Kluge, N. Boss und O.A. Müller (Fluorimetrische Serumcortisolbestimmung)

Bestimmung der 17-Ketosteroide nach Zimmermann.

Bestimmung der 17-OH-Steroide nach Porter und Silber (mg/l Urin). Die 17-OH-Steroide wurden zusätzlich auf die Kreatininausscheidung bezogen, die in allen Urinproben gemessen wurde (mg 17-OH-Steroide/ g-Kreatinin)

Bestimmung des Blutzckers nach der GOD-Berid-Methode.(Fa.Boehringer)

VERSUCHSANORDNUNG

Die Versuchsreihe zur Prüfung von OI 63 (Aminosäuren Nr. 4-10 des ACTH-Moleküls) umfaßte 10 Tage, wovon der 1. Tag (als Tag 0 gerechnet vor der Medikation) und der 10. Tag (=Tag nach Beendigung der Medikation) Kontrolltage darstellten.

Vom 1. bis 8. Versuchstag wurde morgens um 7 Uhr bezw. um 8 Uhr ACTH 4-10 in steigenden Dosen intravenös appliziert und zwar am 1., 2., 3. Versuchstag je 5 mg
am 4., 5. Versuchstag je 10 mg
am 6., 7. Versuchstag je 15 mg und
einmalig am 8. Versuchstag 20 mg

Während der gesamten Versuchsreihe wurden täglich dreimal (7, 11 und 17 Uhr) Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpertemperatur ermittelt.

An beiden Kontrolltagen, sowie am jeweiligen Tag der Dosissteigerung wurden

- Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Großes Blutbild
- Differentialblutbild
- Blutzucker (nüchtern, 11 Uhr)
- Elektrophorese (Elphor-Diagramm)
- Enzyme im Serum
- Serum- und Harnamylasen
- Elektrolyte
- Harnpflichtige Substanzen im Serum bestimmt.

Die Bestimmung des Plasmacortisolgehaltes im Serum wurde an beiden Kontrolltagen und am 1., 4., 6., und 8. Tag der Medikation vorgenommen.

Der Gehalt an 17-Keto- und 17-OH-Steroiden im 24-Stunden-Urin wurde während der gesamten Laufzeit des Versuchs geprüft.

ERGEBNISSE

Tab. 1: Blutdruck
(Methode nach Riva-Rocci)

Test-tag	Dosis	1.VP			2.VP		
		7 Uhr	11 Uhr	17 Uhr	7 Uhr	11 Uhr	17 Uhr
1	5 mg	105/80	120/80	115/80	115/80	100/80	115/70
2		120/65	115/75	120/80	110/80	105/60	110/75
3		100/60	115/75	115/75	105/70	110/70	110/70
4	10 mg	115/80	120/75	120/80	105/70	110/75	110/70
5		115/70	110/70	110/70	105/70	110/70	105/70
6	15 mg	125/70	120/70	120/80	115/70	115/60	110/70
7		120/80	125/80	120/80	110/70	110/70	105/70
8	20 mg	115/80	115/80	120/80	110/70	105/70	105/70
9	keine Medikation	110/70	115/75	110/70	120/70	115/70	115/70

Fortsetzung Tab. 1: Blutdruck

Test-tag	Dosis	3.VP			4.VP		
		7 Uhr	11 Uhr	17 Uhr	7 Uhr	11 Uhr	17 Uhr
1	5 mg	120/80	110/70	105/60	120/80	120/80	115/80
2		115/60	115/65	110/70	120/80	120/80	120/80
3		110/60	100/60	105/60	115/75	120/80	120/80
4	10 mg	105/60	110/55	105/70	125/85	120/60	120/80
5		110/55	110/70	105/70	120/80	125/80	120/80
6	15 mg	120/80	110/55	105/70	120/80	115/70	120/80
7		115/80	120/65	110/70	120/80	125/80	120/80
8	20 mg	120/75	120/80	105/70	120/80	120/80	120/80
9	keine Medikation	115/65	110/70	105/70	120/70	120/80	120/75

Tab. 2: Pulsfrequenz (Radialispuls)

Test-tag	Dosis	1.VP 7^{00} 11^{00} 17^{00}	2.VP 7^{00} 11^{00} 17^{00}	3.VP 7^{00} 11^{00} 17^{00}	4.VP 7^{00} 11^{00} 17^{00}
1	5 mg	76 96 104	100 96 88	88 100 88	76 72 72
2		84 112 100	88 92 88	100 96 92	88 72 88
3		84 80 88	96 88 88	100 100 96	88 72 88
4	10 mg	80 84 84	92 72 84	100 96 88	60 76 60
5		84 80 84	88 84 84	88 92 88	64 76 76
6	15 mg	76 88 84	72 84 84	88 88 88	68 60 68
7		80 88 88	72 80 84	96 104 92	56 72 68
8	20mg	76 88 84	84 88 84	88 112 88	60 72 68
9	keine Medikation	76 80 84	88 84 84	100 88 88	64 72 68

Tab. 3: Körpertemperatur (axillär)

Test-tag	Dosis	1.VP			2.VP			3.VP			4.VP		
		7^{00}	11^{00}	17^{00}	7^{00}	11^{00}	17^{00}	7^{00}	11^{00}	17^{00}	7^{00}	11^{00}	17^{00}
1	5 mg	36,4	36,9	36,7	36,5	36,6	36,6	37,3	36,8	36,4	36,1	36,2	36,0
2		36,1	37,1	36,7	36,6	36,6	36,6	36,4	36,6	36,6	36,1	36,1	36,2
3		36,5	36,2	36,6	36,5	36,6	36,6	37,2	36,2	36,5	36,1	36,1	36,2
4	10 mg	36,0	36,3	36,8	36,6	36,4	36,6	36,5	36,1	36,6	35,5	36,1	36,5
5		36,3	36,6	36,7	36,5	36,4	36,6	36,4	36,4	36,5	36,1	36,4	36,2
6	15 mg	36,2	36,6	36,6	36,6	36,4	36,6	36,8	36,4	36,5	36,1	36,1	36,2
7		36,2	36,3	36,6	36,7	37,0	36,8	36,4	36,4	36,6	36,1	36,2	36,4
8	20 mg	36,0	36,3	36,7	36,6	36,6	36,4	36,4	36,6	36,1	36,4	36,4	36,4
9	keine Medikation	36,2	36,4	36,3	36,5	36,6	36,6	36,5	36,4	36,6	36,2	36,4	36,3

Tab. 4: Blutsenkungsgeschwindigkeit
(nach 1 Stunde/nach 2 Stunden)

Test-tag	Dosis	1.VP	2.VP	3.VP	4.VP
1	5 mg	10/24	6/10	5/13	3/5
4	10 mg	22/51	3/12	4/11	2/4
6	15 mg	28/60	6/10	4/9	1/2
8	20 mg	16/43	3/10	3/9	5/6
9	keine Medikation	10/28	5/15	3/10	1/3

Tab. 5: Rotes Blutbild

Testtag, Dosis	Hb (g%)		Erythrozyten (Mio/mm^3)		Hb_E		Hk (%)	
	1.VP	2.VP	1.VP	2.VP	1.VP	2.VP	1.VP	2.VP
1. 5 mg	16,3	17,7	4,96	4,93	33	36	44	49
4. 10 mg	14,3	16,1	4,49	4,54	32	35	39	40
6. 15mg	14,3	16,4	4,41	4,82	32	34	43	44
8. 20 mg	15,5	15,5	4,53	4,48	34	35	42	41
9. keine Medikation	14,7	15,9	4,57	4,53	32	35	43	45

Fortsetzung Tab. 5: Rotes Blutbild

Test-tag, Dosis	Hb (g%)		Erythrozyten (Mio/mm^3)		Hb_E		Hk (%)	
	3.VP	4.VP	3.VP	4.VP	3.VP	4.VP	3.VP	4.VP
1. 5 mg	16,2	16,3	5,08	4,94	32	33	45	45
4. 10 mg	15,5	16,0	4,87	4,71	32	34	44	42
6. 15 mg	15,0	16,9	4,61	5,08	33	33	43	45
8. 20 mg	15,9	17,1	4,67	4,96	33	34	45	45
9. keine Medi-kation	15,0	17,1	4,61	4,86	32	35	43	47

Tab. 6: Weißes Blutbild

	Testtag	1	4	6	8	9
	Dosis	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	keine Med.
1.VP	Leukozyten (pro mm^3)	11,000	9,300	7,100	5,600	8,100
	Stabk. (%)	2	0	9	0	3
	Neutroph. (%)	65	77	53	52	47
	Eosinoph. (%)	3	1	1	0	7
	Basoph. (%)	1	0	0	0	1
	Monozyten (%)	4	4	4	5	5
	Lymphozyten (%)	25	18	33	43	37
2.VP	Leukozyten	11,900	12,100	11,500	8,100	7,700
	Stabk.	3	3	7	5	4
	Neutroph.	69	69	55	48	67
	Eosinoph.	3	4	3	2	4
	Basoph.	0	0	1	1	0
	Monozyten	4	4	5	10	6
	Lymphozyten	21	20	29	34	19
3.VP	Leukozyten	9,200	6,300	6,500	6,300	5,800
	Stabk.	1	0	4	2	0
	Neutroph.	72	54	64	55	54
	Eosinoph.	1	8	9	11	6
	Basoph.	1	2	1	1	0
	Monozyten	2	2	5	3	5
	Lymphozyten	23	33	17	28	35
4.VP	Leukozyten	4,800	4,600	5,000	4,500	5,400
	Stabk.	0	0	6	0	0
	Neutroph.	42	57	47	49	45
	Eosinoph.	4	5	3	4	5
	Basoph.	1	3	1	2	1
	Monozyten	4	6	4	5	12
	Lymphozyten	49	29	39	40	37

Tab. 7: Thrombozyten (in 1 mm^3 Blut)

Test-tag	Dosis	1.VP	2.VP	3.VP	4.VP
1	5 mg	225.000	212.000	224.000	135.000
4	10 mg	188.000	208.000	259.000	194.000
6	15 mg	137.000	145.000	232.000	161.000
8	20 mg	302.000	233.000	236.000	131.000
9	keine Medikation	164.000	137.000	382.000	169.000

Thromboplastin-Zeit (Quick)

Die Thromboplastin-Zeit, die an den Tagen Nr. 0, 1, 4, 6, 8, 9, geprüft wurde, belief sich während der ganzen Versuchsreihe bei jeder Versuchsperson auf 100 %.

Tab. 8: Blutzucker (mg%)

Test-tag, Dosis	1.VP		2.VP		3.VP		4.VP	
	nüch-tern	11^{00}	nüch-tern	11^{00}	nüch-tern	11^{00}	nüch-tern	11^{00}
1. 5 mg	76	72	78	118	90	88	63	76
4. 10 mg	81	85	78	61	92	102	84	113
5. 10 mg	74	91	63	87	72	90	72	62
6. 15 mg	69	81	46	125	72	68	75	76
8. 20 mg	76	112	71	108	77	120	76	73
9. keine Medi-kation	79	68	80	78	83	78	87	112

Tab. 9: Elektrophorese (Elphor-Diagramm)
Werte nach Beendigung der Medikation

	1.VP	2.VP	3.VP	4.VP
Albumin (rel.%)	61	56	64	67
α_1-Globulin (rel.%)	6	9	3	5
α_2-Globulin (rel.%)	10	8,5	9	7
β-Globulin (rel.%)	13	12,5	11	11
γ-Globulin (rel.%)	10	14	13	10
Gesamteiweiß (g%/100ml)	7,15	7,5	7,0	7,1

Tab. 9: Enzyme im Serum

	Testtag	1	4	6	8	9
	Dosis	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	keine Medikat.
1.VP	SGOT (mU/l)	10	16	10	10	8
	SGPT	10	8	10	10	8
	LDH	166	104	120	104	166
	alk. Phosph.	14	14	20	20	20
	saure Phosph.	3,5	7,5	8,0	7,3	5,7
2.VP	SGOT	12	12	10	10	10
	SGPT	10	10	8	8	8
	LDH	166	166	120	104	166
	alk. Phosph.	24	24	24	28	24
	saure Phosph.	3,2	6,1	5,6	4,5	5,3
3.VP	SGOT	10	10	10	10	8
	SGPT	10	8	10	10	6
	LDH	166	150	120	134	158
	alk. Phosph.	68	54	58	64	54
	saure Phosph.	8,8	16,0	14,6	13,0	13,1
4.VP	SGOT	12	14	12	12	10
	SGPT	16	16	16	16	12
	LDH	134	104	150	90	180
	alk. Phosph.	34	28	28	34	28
	saure Phosph.	6,5	9,0	10,0	7,2	6,1

Tab. 10: Blutspiegel des Bilirubins und Cholesterins

	Testtag	1	4	6	8	9
	Dosis	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	keine Medikation
1.VP	Bilirubin (mg%)	0,54	0,45	0,39	0,38	0,27
	Cholesterin (mg%)	179	129	182	200	197
2.VP	Bilirubin (mg%)	1,14	0,61	0,65	0,83	0,45
	Cholesterin (mg%)	213	172	184	192	185
3.VP	Bilirubin (mg%)	0,72	0,69	0,88	0,72	0,88
	Cholesterin (mg%)	179	136	200	195	177
4.VP	Bilirubin (mg%)	0,81	1,26	1,95	1,18	0,89
	Cholesterin (mg%)	170	162	191	177	207

Tab. 11: Harnpflichtige Substanzen im Serum

	Testtag	1	4	6	8	9
	Dosis	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	keine Medikation
1.VP	Rest-N (mg%)	10,0	12,5	12,5	12,5	12,5
	Harnsäure (mg%)	4,7	4,7	4,3	4,8	4,6
2.VP	Rest-N (mg%)	15,0	17,5	12,5	12,5	12,5
	Harnsäure (mg%)	3,5	4,3	3,6	4,3	3,8
3.VP	Rest-N (mg%)	15,0	17,5	12,5	12,5	20,0
	Harnsäure (mg%)	5,1	4,7	6,0	6,5	6,5
4.VP	Rest-N (mg%)	20,0	20,0	15,0	15,0	17,5
	Harnsäure (mg%)	5,6	5,5	5,4	5,9	4,2

Tab. 12: Elektrolyte im Serum

	Testtag	1	4	6	8	9
	Dosis	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	keine Medikation
1.VP	Na (Mval/l)	139	140	140	141	140
	K (Mval/l)	3,7	3,8	3,8	4,0	4,1
	Ca (mg/%)	8,9	8,8	9,5	9,4	9,2
	Cl (mg/%)	107	106	107	105	106
	P (mg/%)	3,7	3,4	3,3	3,8	3,5
	Fe (10^{-6}g/ml)	100	60	67	90	67
2.VP	Na (Mval/l)	139	141	140	142	139
	K (Mval/l)	4,15	4,15	3,85	4,2	4,15
	Ca (mg/%)	9,8	9,8	9,8	9,9	9,6
	Cl (mg/%)	106	108	106	107	106
	P (mg/%)	3,7	3,8	3,6	4,2	3,8
	Fe (10^{-6}g/ml)	180	98	95	100	54
3.VP	Na (Mval/l)	138	139	144	141	139
	K (Mval/l)	4,0	3,95	4,4	4,05	3,95
	Ca (mg/%)	9,0	8,8	9,2	9,2	9,0
	Cl (mg/%)	104	108	107	105	105
	P (mg/%)	3,4	3,8	3,7	3,9	3,8
	Fe (10^{-6}g/ml)	109	93	107	76	88
4.VP	Na (Mval/l)	138	141	142	142	140
	K (Mval/l)	3,8	3,85	4,9	4,65	4,4
	Ca (mg/%)	9,0	9,0	9,7	9,4	9,0
	Cl (mg/%)	106	106	107	106	106
	P (mg/%)	3,4	3,3	3,7	3,6	3,6
	Fe (10^{-6}g/ml)	89	108	122	88	71

Tab. 13: Amylasen im Serum und Urin (mU/l)

	Testtag	1	4	6	8	9
	Dosis	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	keine Medikation
1.VP	Amylase i.S.	1743	943	1076	2265	1998
	Amylase i.U.	6150	6455	9788	7380	6530
2.VP	Amylase i.S.	1538	1722	1199	1681	1599
	Amylase i.U.	10813	2972	8302	5125	4215
3.VP	Amylase i.S.	3413	2378	1322	1886	1414
	Amylase i.U.	2768	5791	2306	3434	3214
4.VP	Amylase i.S.	513	1609	1209	1958	1957
	Amylase i.U.	9071	6508	7123	2460	2308

Tab. 14: Plasmacortisol-Gehalt im Serum

	Testtag	1	4	6	8	9
	Dosis	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	keine Medikation
1.VP	Plasmacortisol im Serum	41	39	39	29	44
2.VP		33	35	23	19	39
3.VP		25	25	20	19	38
4.VP		31	22	20	21	36

Tab. 15: 17-Keto-Steroid- und 17-OH-Steroidgehalt im Urin

Test-tag	Dosis		1.VP	2.VP	3.VP	4.VP
1	5 mg	17-KS mg/l	12,3	6,0	12,6	8,4
		17-OH-S mg/l	2,3	2,8	8,3	2,4
		Kreatinin mg/g	1,6	1,8	5,8	1,0
2		17-KS	15,7	6,6	11,1	9,6
		17-OH-S	2,6	3,2	7,3	3,7
		Kreatinin	1,4	2,2	4,9	1,6
3		17-KS	12,6	8,1	14,0	7,2
		17-OH-S	2,0	3,2	5,9	2,9
		Kreatinin	0,8	2,2	3,8	1,4
4	10 mg	17-KS	12,3	6,0	15,0	9,0
		17-OH-S	3,7	3,8	5,4	3,1
		Kreatinin	1,4	2,5	4,0	1,4
5		17-KS	10,2	6,6	13,8	11,7
		17-OH-S	2,6	3,4	5,9	3,6
		Kreatinin	1,1	2,2	4,4	1,1
6	15 mg	17-KS	12,0	6,2	10,5	8,1
		17-OH-S	3,7	2,4	5,9	2,5
		Kreatinin	1,9	2,0	4,5	1,3
7		17-KS	10,8	6,9	16,5	7,8
		17-OH-S	3,2	4,6	6,3	2,9
		Kreatinin	2,0	3,2	3,3	1,4
8	20 mg	17-KS	8,7	4,5	15,9	6,9
		17-OH-S	4,0	3,6	5,0	4,4
		Kreatinin	2,0	4,6	4,8	2,3
9	keine Med.	17-KS	13,8	4,2	10,5	7,5
		17-OH-S	4,4	3,0	4,4	2,6
		Kreatinin	2,9	4,6	4,4	1,4

DISKUSSION

OI 63, ein Peptid, das die Aminosäure Nr. 4-10 des ACTH-Moleküls enthält, zeigt bei Ratten eine für das ganze ACTH-Molekül typische Wirkung auf das Behalten von erlernten bedingten Reaktionen im Sinne einer Verzögerung der Auslöschung dieser Verhaltensweisen, ohne daß eine adrenocorticotrope Wirkung nachweisbar wäre (3,9,10,11).

Diese Wirkungsdissoziation ist insofern von Interesse, als diese Substanz ähnliche Wirkungen auf das Lernverhalten des Menschen haben könnte. Um solche Versuche am Menschen vorzunehmen, ist es unerläßlich, daß diese Substanz frei von adrenocorticotroper Wirkung ist.

Alle 4 Versuchspersonen zeigten vor Versuchsbeginn normale laborchemische Ausgangswerte und unauffällige Kreislaufverhältnisse. Sie boten vor, während und nach der Versuchsreihe keinerlei Anzeichen physischer oder psychischer Beeinträchtigung.

Während und nach der Versuchsreihe blieben alle laborchemischen Werte im Normbereich. Die auf den Tabellen ersichtlichen Schwankungen der einzelnen Werte dürften wohl zum Teil auch labortechnisch bedingt sein.

Bei allen 4 Versuchspersonen hatte die intravenöse Applikation von OI 63 insbesondere keine Wirkung auf die Funktion der Nebennierenrinde: es kam weder zu einer Erhö-

hung des Plasmacortisolspiegels im Serum noch zu einer Steigerung des 17-Keto- und 17-OH-Steroidgehaltes im 24-Stunden-Urin.
Die Blutzuckerwerte ergaben keine pathologischen Befunde. Natriumretention und Eosinopenie konnten nicht festgestellt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Versuchsreihe, in der an 4 Versuchspersonen die Auswirkung von intravenösen OI 63 (ACTH Nr. 4-10) -Injektionen in steigenden Dosen (5, 10, 15, 20 mg) auf Plasmacortisol, 17-Ketosteroide, 17-OH-Steroide, Eosinophile und Veränderungen des Blutzuckerspiegels untersucht wurde, erbrachte den Nachweis, daß OI 63 bei den 4 Versuchspersonen keine adrenocorticotrope Wirkung besaß. Prüfungen von Parametern der Leber-, Nieren- und Kreislauffunktion, sowie des Gerinnungsystems ergaben keine Hinweise auf Änderung dieser Organfunktionen.

Falls in weiteren Versuchen ähnliche Ergebnisse erzielt werden können, steht einer klinischen Verwendung von OI 63 nichts im Wege.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) Danowski, T.S. et al
"Steroid Responses to ACTH-like Polypeptides"
J. clin. endocrin. metab 28 (1968),112o - 1126

(2) Daughaday, N.H.
"The adenohypophysis"
Textbook of Endocrinology, by R.H. Williams,Saunders,
Philadelphia , London (1968)

(3) Greven, H.M., D. de Wied
"The active sequence in the ACTH molecule responsible
for inhibition of the extinction of conditioned avoidance
behaviour in rats"
Europ. J. Pharmacol. 2 (1) 14 - 16 (1967)

(4) Hofman, K., et al
J.Amer. Chem. Soc. 83 (1961) 487

(5) Li, C.H.
"Synthesis and biological properties of ACTH peptides"
In:Recent progress in hormone research Bd.18, S.1 ,
G.Pincus. Academic Press,New York. (1962)

(6) Ney,R. E. et al
"Structure-Function relationships of ACTH and MSH analogues"
Exc. Med. Int. Congress Ser. No. 83 (1965) 1184

(7) Schwyzer, R. et al
Helv. Chim. Acta 45 (1962) 2473

(8) Schwyzer, R., Sieber, P.
"Total synthesis of adrenocorticotrophic hormone"
Nature (London) (1963) 199 (172)

(9) Wied, D. de
"Inhibitory Effect of ACTH and Related Peptides on Extinction of Conditioned Avoidance Behaviour in Rats"
Proc. Soc. Exp. Biol. 122 (1) 28 - 32 (1966)

(1o) Wied, D. de, Gail Pirie
"The inhibitory effect af ACTH 1-1o on extinction of a conditioned avoidance response: Its independance of thyroid function"
Physiol. and Behaviour 3, (1968) 355 - 358

(11) Wied, D. de, H.M. Greven
"Faciltatory effect of ACTH analogues wit D-isomer amino acid on extinction of avoidance behaviour.A Structure - activity study"
To be published

Herrn Professor Dr. K. Stuhlfauth danke ich herzlich für die Überlassung der Arbeit und seine freundliche Unterstützung bei ihrer Abfassung

Lebenslauf

Am 18. Januar 1944 wurde ich, Petra Köhler, als Tochter des Herrn Dr.med.Valentin Köhler in Hamburg geboren.Vom 1.September 1950 bis 15.Juli 1951 besuchte ich die Volkshauptschule in Büchold (Kreis Karlstadt),vom 1.September 1951 bis 15.Juli 1954 die Schillerschule in Würzburg.Am 1.September 1954 wechselte ich auf das Realgymnasium (Mozartschule Würzburg),das ich am 15.Juli 1963 nach bestandener Reifeprüfung verließ.

Nach einem Semester Philosophie im Wintersemester 1963/64 an der Universität Würzburg begann ich im Sommersemester 1964 an der gleichen Universität mit dem Studium der Medizin.Im weiteren Verlauf des Medizinstudiums an der Universizät Würzburg legte ich im Frühjahr 1965 die naturwissenschaftliche Vorprüfung,im Frühjahr 1967 die ärztliche Vorprüfung erfolgreich ab. Im Sommer 1970 beendete ich mein Studium an der Würzburger Universität mit bestandenm Staatsexamen.

Ab 1.September 1970 bis 30.April 1971 war ich als Medizinalassistentin auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg (Prof.Dr.K.Stuhlfauth) tätig.Anschließend ,vom 1.Mai 1971 bis 31.August 1971,arbeitete ich auf der Chirurgischen Abteilung des gleichen Hauses (Prof.Dr.W.Grill)

Am 1.Dezember 1971 begann ich im städtischen Krankenhaus München-Harlaching meine Facharztausbildung für Röntgenologie und Radiologie.